

Entrenamiento olfatorio multisensorial. Anosmia/hiposmia en pacientes con sospecha o enfermedad por COVID 19. Anosmias post-virales.

Olfactory multi-sensory training. Anosmia / hyposmia patients with suspected COVID-19 disease. Post-viral anosmias.

Treinamento multi-sensorial olfativo. Anosmia / hiposmia em pacientes com suspeita de doença por COVID 19. Anosmia pós-viral

Dra. Ana R. Cofré ⁽¹⁾

Resumen

Introducción: La disfunción olfativa de causa postviral corresponde a una etiología común de disfunción olfativa, y la Estimulación Olfatoria Multisensorial es una modalidad de tratamiento aceptada. El objetivo de este estudio es determinar su eficacia en pacientes con disfunción olfativa de causa postviral COVID-19 positivos.

Material y Método: Se realizó un estudio longitudinal de intervención. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 y anosmia que asistieron al servicio de otorrinolaringología del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 01 de julio de 2020 al 23 de diciembre de 2020.

Se realizó un análisis estadístico de anova de medidas repetidas para la evaluación del olfato pre y post entrenamiento olfativo multisensorial, con un nivel de significancia estadística del 5%.

Resultado: La media de edad fue de 36 años, la anosmia prevaleció como la alteración del olfato más frecuente (76.9%) con una media de 6.2 semanas de presencia al momento de la consulta. Se compararon las medias de alteración del olfato a la semana inicial (t1), 4 (t2) y 8 (t3) semanas de iniciado el tratamiento, resultando estadísticamente significativo a su mejoría ($p < 0.000$) para el periodo analizado.

Conclusión: La rehabilitación/entrenamiento/estimulación del olfato a través de la estimulación olfativa multisensorial mejoró la alteración del olfato por COVID-19. Se trata de un aprendizaje multimodal prometedor para el tratamiento de disfunción olfativa de causa post viral. Se necesitan estudios adicionales para definir indicaciones, resultados y duración para esta nueva terapia.

Palabras clave: Anosmia, Postviral, Regeneración, Olfato, MTerapia.

Abstract

Introduction: Olfactory dysfunction of postviral cause corresponds to a common etiology of olfactory dysfunction, and Multisensory Olfactory Stimulation is an accepted treatment modality. The objective of this study is to determine its efficacy in patients with postviral COVID-19 positive olfactory dysfunction.

Material and Method: A longitudinal intervention study was carried out. Patients of both sexes older than 18 years with a diagnosis of COVID-19 and anosmia who attended the otorhinolaryngology service of the Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, of the City of Buenos Aires, were included during the period from July 1, 2020 to December 23, 2020.

A statistical analysis of repeated measures anova was performed for the evaluation of olfaction

⁽¹⁾ Medica Especialista en Otorrinolaringología.

Hospital General de Agudo Dr. Teodoro Álvarez. Sanatorio Finochietto. Sanatorio de la Trinidad Palermo. C.A.B.A, Argentina

Mail de contacto: cofreana@hotmail.com

Fecha de envío: 25 de abril de 2021- Fecha de aceptación: 30 de Junio de 2021.

before and after multisensory olfactory training, with a level of statistical significance of 5%.

Results: The mean age was 36 years, anosmia prevailed as the most frequent smell alteration (76.9%) with a mean presence of 6.2 weeks at the time of consultation. Smell alteration means were compared at the initial week (t1), 4 (t2) and 8 (t3) weeks after starting the treatment, resulting statistically significant to its improvement ($p < 0.000$) for the period analyzed.

Conclusion: Rehabilitation / training / stimulation of smell through multisensory olfactory stimulation improved smell impairment by COVID-19. It is a promising multimodal learning for the treatment of olfactory dysfunction of post-viral causes. Additional studies are needed to define indications, results, and duration for this new therapy.

Keywords: Anosmia, Postviral, Regeneration, Smell, Therapy.

Resumo

Introdução: A disfunção olfatória de causa pós-viral corresponde a uma etiologia comum de disfunção olfatória, e a estimulação olfatória multissensorial é uma modalidade de tratamento aceita. O objetivo deste estudo foi determinar sua eficácia em pacientes com disfunção olfatória positiva para COVID-19 pós-viral.

Material e Método: Foi realizado um estudo longitudinal de intervenção. Pacientes de ambos os sexos maiores de 18 anos com diagnóstico de COVID-19 e anosmia que compareceram ao serviço de otorrinolaringologia do Hospital Geral de Agudos Dr. Teodoro Alvarez, da Cidade de Buenos Aires, entre 1º de julho de 2020 a 23 de julho, foram incluído. Dezembro de 2020.

Foi realizada análise estatística da anova de medidas repetidas para avaliação do olfato antes e após o treinamento olfatório multissensorial, com nível de significância estatística de 5%.

Resultados: A idade média foi de 36 anos, prevalecendo a anosmia como a alteração do olfato mais frequente (76.9%) com presença média de 6.2 semanas no momento da consulta. As médias das alterações olfativas foram comparadas na semana inicial (t1), 4 (t2) e 8 (t3) semanas após o início do tratamento, resultando estatisticamente significante} para sua melhora ($p < 0.000$) no período analisado.

Conclusão: A reabilitação / treinamento / estimulação do olfato por meio da estimulação olfatória multissensorial melhorou o comprometimento do

olfato pelo COVID-19. É um aprendizado multimodal promissor para o tratamento da disfunção olfatória de causas pós-virais. Estudos adicionais são necessários para definir indicações, resultados e duração para esta nova terapia.

Palavras chave: Anosmia, Postviral, Regeneração, Cheiro, Terapia.

Introducción

El presente estudio se centra en si el entrenamiento olfativo basado en la memoria del olfato en sujetos adultos que perdieron esta función por COVID-19 tendría efectos positivos tanto en el umbral, identificación e intensidad de los olores frente a la rehabilitación/entrenamiento/estimulación. Se conoce que el normal funcionamiento del gusto y del olfato, juega un papel vital en la nutrición, así como en la selección de los alimentos. Por ello, estos sentidos químicos son importantes para el mantenimiento de una adecuada calidad de vida de las personas.

El olfato y el gusto están estrechamente interrelacionados, y una disminución de la función de un sentido, a menudo, van a alterar a la función más multimodal que es el sabor. Publicaciones científicas mencionan que los olores percibidos a través de la boca (vía oral) provenientes de la masticación desde la cavidad bucal, son los responsables del sabor, mientras que los olores percibidos a través de la nariz (vía retronasal) se refieren al mundo externo⁽¹⁾. Esta vía retronasal estaría en relación directa con el sabor⁽²⁾, y su entrecruzamiento en los centros de procesamiento superior, son responsables del sabor, proporcionándonos el deleite o rechazo de los alimentos que ingerimos.

Los trastornos del olfato y del gusto son comunes en la población general, y todavía no se conoce completamente su naturaleza o causa. Sus carencias, no solo reducen el placer y el deleite de los sabores en los alimentos y bebidas, sino que también pueden conducir accidentalmente a la ingesta de productos en mal estado, ocasionando daños en la salud de los individuos, por ejemplo intoxicaciones por una exposición a agentes ambientales perjudiciales para la salud, o envenenamientos por la ingesta de alimentos contaminados, que de otro modo podrían ser detectados por el gusto y el olfato⁽³⁾.

Cuando se habla del fenómeno de entrecruzamiento neocortical de los sentidos, se refiere desde el punto de vista fisiológico, a las afirmaciones sobre comida y sabor; es que entre el 75% y el 95% de lo que se considera sabor (es decir, traducido por los receptores gustativos de la lengua), en realidad,

resulta de la estimulación de los receptores olfativos en el neuroepitelio olfatorio de la nariz. Así el sentido del olfato y el gusto están relacionados entre sí y son parte del sistema sensorial químico⁽⁴⁾. Casi todo lo que se considera sabor, en su mayoría lo detectado con el olfato, y el cerebro analiza e interpreta la información olfativa, a esto se suma el porcentaje aportado por el gusto, a través de los 5 sabores básicos (dulce, salado, amargo, ácido y umami). Adicionadas las sensaciones trigeminales (características como textura, temperatura y viscosidad), dan paso a lo que el cerebro interpreta como SABOR, un aspecto quimiosensorial más complejo y completo, donde la audición y la visión también colaboran para que esta manifestación multisensorial brinde el deleite/desagrado versus aprehensión /rechazo durante la alimentación.

Siguiendo las clasificaciones más usadas, se agrupa a las alteraciones del olfato en causas cuantitativas y cualitativas. Dentro de las CUANTITATIVAS la disminución de la agudeza olfatoria puede ser parcial (hiposmia) o total (anosmia); en cuanto a las CUALITATIVAS, más conocidas como disosmias, los olores se perciben distorsionados: en presencia de un estímulo se denomina parosmia y en ausencia del mismo se denomina fantosmia⁽⁵⁾.

Según su etiología, se pueden agrupar de acuerdo a su forma de presentación más predominante, de la siguiente manera:

1. Rinosinusitis Crónicas (RSC).
2. Post-Upper Respiratory Infection (P-URI) o post-virales (Covid-19).
3. Post-traumatismo de cráneo (P-TEC).
4. Exposición a sustancias tóxicas.
5. Congénitas.
6. Idiopático.
7. Otros (metabólicas, endocrinas, psiquiátricas, etc.).

Otra forma de clasificar las causas, es teniendo en cuenta el sitio de la lesión, que no será abordado en este artículo.

De los factores causales de los trastornos olfatorios, las infecciones respiratorias en vías aéreas superiores de etiología viral, corresponden a la segunda causa de pérdida/alteración de olfato⁽⁶⁾. Se señala al SARSCoV2 un virus emergente, descubierto en Wuhan, China en 2019, denominado también como nCov-2 o COVID-19 como perteneciente a este grupo de virus que afectan al olfato.

En la publicación de Yan y col., "Asociación de

disfunción quimiosensorial y COVID-19 en pacientes que presentan síntomas similares a la gripe"⁽⁷⁾, por medio de un estudio transversal se concluyó, que un 74% de los pacientes con afectación quimiosensorial presentaron mejoría en la función olfatoria, paralelamente a la resolución de otros síntomas relacionados con la enfermedad.

En algunos trabajos se mencionan que la recuperación espontánea reportada en casos de trastornos post-virales varía de 2 a 12 semanas⁽⁸⁾, y teniendo en cuenta el trabajo de Yan, existe un 26% aproximadamente de sujetos que presentan una alteración residual a estos sentidos químicos. Sin embargo, en la actualidad, se enfrenta la problemática que no existe un tratamiento eficaz para la disfunción olfatoria. La exposición repetida a odorantes hasta por 36 semanas incrementa la sensibilidad olfatoria debido al entrenamiento del olfato mediante el uso de odorantes estimuladores del neuroepitelio olfatorio. En este entrenamiento quimiosensorial múltiple, se utilizan distractores como el nombre escrito o graficado del estímulo presentado, que van a ser facilitadores en la identificación y la discriminación de los odorantes. Esto conlleva a una mejoría, forzando la detección y reconocimiento en los sujetos, lo que los conducirá a prestar atención a las características distintivas del estímulo que se les presenta, permitiendo una representación mejor definida de la percepción en su biblioteca de olores o en lo que se conoce como huella olfativa en los recuerdos⁽⁹⁾.

En las investigaciones sobre la memoria olfativa se habla de una FASE DE EXPOSICIÓN Y APRENDIZAJE y otra FASE DE ESCRUTINIO⁽¹⁰⁾, separadas por un período de retención. Se dice que a diferencia de otros sentidos, es el sentido más primitivo, y su desarrollo comienza desde la embriogénesis, a partir de la cuarta semana de gestación, permite reconocer al gestante olores a través del líquido amniótico⁽¹¹⁾ generados por los alimentos ingeridos por la mamá. Adicionalmente, es un sentido primordial que permite la supervivencia del recién nacido, permitiéndole guiarse por el olfato para encontrar el pezón y así poder alimentarse por sí mismo^(12,13). Es decir, los olores se aprenden de una manera no intencional y su recuerdo es grabado generalmente de forma implícita en nuestra memoria olfativa.

La ESTIMULACIÓN OLFATORIA MULTISENSORIAL⁽¹⁰⁾ en el área de los sentidos químicos, se basa en ejercicios de presentación de estímulos odorantes nasales que permiten la activación del neuroepitelio olfatorio mediante el ingreso del aire a través de dos vías, estas pueden ser: la vía ortonasal o vía anterior

y la retronasal o vía posterior. Sólo el 10%, del aire inspirado pasa por la hendidura olfatoria y la capacidad de detectar las moléculas dependerá entonces de la velocidad del flujo y de la hidrosolubilidad / volatilidad de éstas. Las propiedades del transporte aéreo dependen también de las características anatómicas nasales ⁽¹⁴⁾.

En resumen, la finalidad de este tipo de rehabilitación/entrenamiento/estimulación es la de estimular al olfato, secundariamente al gusto, ayudados por el resto de los sentidos y así llegar a elaborar un concepto nuevo (de olor y gusto) o recuperar información almacenada dentro de la memoria sensorial. De esta manera se tienen en cuenta tanto el aspecto conductual como neurosensorial de los sentidos, integrando la información proveniente de los órganos periféricos en conjunto con el procesamiento central ⁽¹⁵⁾.

Objetivos

Identificar si la alteración del olfato producida por COVID-19 mejora tras la rehabilitación, entrenamiento y estimulación olfativa.

Explicar el protocolo para el entrenamiento olfativo, con el fin de mejorar la función olfativa afectada por una noxa viral.

Material y Método

Se realizó un estudio longitudinal de intervención pre-post con un sólo grupo. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 y anosmia que asistieron al servicio de otorrinolaringología del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, de la Ciudad de Buenos Aires, durante el período comprendido entre el 01/07/2020 al 23/12/2020.

De total de 30 pacientes comprendidos en ese período, se incluyeron inicialmente 21 pacientes, de los cuáles 13 mantuvieron el entrenamiento hasta 8 semanas y fueron incluidos en la muestra.

Se evaluaron variables sociodemográficas para caracterizar la muestra, y se consideró como variable dependiente a la anosmia, cuantificada mediante el test de olores culturales argentinos basado en los fundamentos científicos del Test Olfativo de Connecticut.

Se realizó a todos los pacientes la valoración de la pérdida olfatoria mediante el test de olfato y se clasificó en anosmia si el resultado fue de 0 a 3 puntos, hiposmia de 4 a 7 puntos y normosmia de 8 a 10 puntos.

A todos los pacientes se les efectuó una historia clínica otorrinolaringológica, evaluación por tomografía computarizada de macizo cráneo facial y resonancia magnética nuclear dirigida a la vía olfatoria. Cabe aclarar en este punto que la videorinofibrolaringoscopia debido a la situación sanitaria emergente, hoy en día, no es un estudio de práctica habitual en consultorio. Adicionalmente, todos los pacientes que participaron de este estudio firmaron el consentimiento informado.

Cada paciente fue instruido para preparar su set de entrenamiento olfatorio multisensorial domiciliario. Se trabajó con diversos aromas reales relacionados a la vida diaria, los cuales se clasificaron en: 1. Químicos (lavandina, jabón, acetona, alcohol). 2. Frutales/Florales (limón, naranja, lavanda, rosa). 3. Alimentarios (café, condimentos, cebolla, ajo, vainilla). 4. Aromas alertantes (fósforo, papel quemado).

En recipientes preferentemente de vidrio con una capacidad de 50 ml con sello hermético, se colocaron aproximadamente 25 ml de las odorantes estimulantes de acuerdo a las sustancias más comunes para el sujeto, comenzando su entrenamiento paulatinamente guiado por el profesional, hasta un máximo de 12 meses. En este estudio se analizó el período comprendido entre las 4 y 8 semanas de iniciado el tratamiento.

Cada odorante fue olido de manera repetida y alternada con cada fosa nasal durante 10 a 30 segundos, manteniendo una distancia de 2 cm y de 15 cm del recipiente con respecto a la nariz. Luego de inspirar profundamente, se debió tener un intervalo de espera de 1 a 2 minutos antes de pasar al siguiente frasco. Este procedimiento se repitió dos veces por día por un período de 48 semanas en total, a los fines de este trabajo se tomó hasta la semana octava. Las sustancias odoríferas debieron ser renovadas semanalmente.

Adicionalmente, el paciente anotó en un cuaderno/planilla on-line un valor correspondiente a umbral, identificación e intensidad y describió cualquier sensación que se haya generado durante el período que se realizó el EOM. Cada cuatro semanas, se realizó un control ya sea presencial o por telemedicina.

De acuerdo a la bibliografía, se coadyuvó a todos los pacientes con antioxidantes, como el ácido alfa lipoico en dosis de 600 mg/día ⁽¹⁶⁾.

El análisis estadístico, se realizó por medio de un análisis descriptivo de las variables categóricas, las cuales se expresaron como frecuencia y su porcentaje, así como de las variables cuantitativas, con

media y desviación estándar (DE).

Las diferencias entre los niveles de anosmia observados a los 4 y a los 8 meses fueron analizadas mediante ANOVA de un factor para medidas repetidas. Se consideró un nivel de significación $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v. 23.0.

Resultados

En la tabla 1 se puede observar la media de edad de 36 años, con un predominio de pacientes de sexo femenino y todos con un nivel educativo de nivel universitario/terciario.

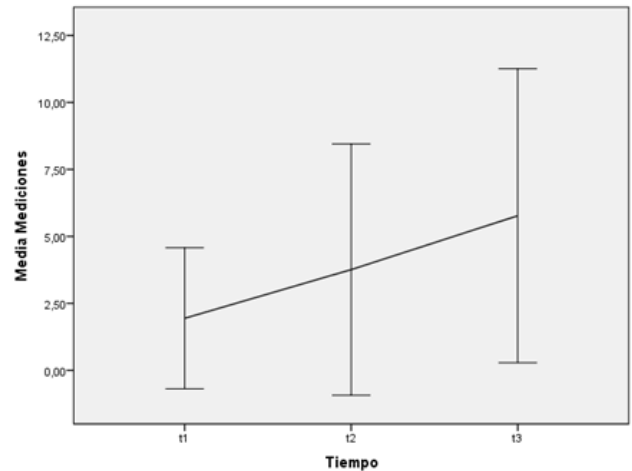
La anosmia prevaleció como la alteración del olfato más frecuente (76.9%) con una media de 6.2 semanas de presencia de síntomas al momento de la consulta.

Tabla 1. Caracterización de la muestra (n=13)

Variables	Estadísticos descriptivos
Sexo n (%)	
Masculino	4 (30.8)
Femenino	9 (69.2)
Edad <i>media</i> (DE)	36.0 (12.1)
Edad Agrupada n (%)	
≤ 30 años	3 (23.1)
> 30 años	10 (76.9)
Nivel educativo máximo alcanzado n (%)	
Secundario	0 (0.0)
Terciario/ Universitario	13 (100.0)
Semanas de anosmia al momento de la 1ª consulta <i>media</i> (DE)	6.2 (4.2)
Grado de pérdida de olfato inicial n (%)	
Anosmia (0 a <3)	10 (76.9)
Hiposmia (3 a <8)	3 (23.1)
Puntaje inicial <i>media</i> (DE)	1.9 (1.3)
Puntaje 4 semanas <i>media</i> (DE)	3.8 (2.3)
Puntaje 8 semanas <i>media</i> (DE)	4.9 (2.7)
Recuperación n (%)	4 (30.7)

Se compararon las medias de alteración del olfato a la semana inicial (t1), 4 (t2) y 8 (t3) semanas de tratamiento de reeducación olfativa respectivamente mediante un análisis de medidas repetidas, resultando estadísticamente significativas ($p < 0.000$) para el periodo analizado (Gráfico 1).

Gráfico 1: Perfiles: Promedio y desvío estándar de los cambios en el test del olfato a los momentos inicial, 4 y 8 semanas de EOM (modelo de Anova de medidas repetidas).



Discusión

La disfunción olfatoria de causa viral es la etiología más común de acuerdo a las diferentes clasificaciones. Según varias publicaciones, la EOM es una modalidad de tratamiento aceptada para la disfunción olfatoria de causa viral. Observando un metaanálisis de Facultad de Medicina de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee (EEUU) se sugirió que la EOM es un tratamiento asertivo para los pacientes con disfunción olfativa; otros estudios en su mayoría han informado que la EOM tuvo resultados positivos con respecto al olfato, sin efectos adversos significativos⁽¹⁷⁾.

En pacientes con pérdida olfativa de etiología postinfecciosa, postraumática o idiopática, Hummel⁽⁹⁾ y colaboradores investigaron la utilidad de la EOM durante 12 semanas. Hummel evidenció que el 28% del grupo de entrenamiento mostró mejor discriminación de olores en la prueba olfativa en comparación con sólo el 6% del grupo de control. El protocolo de entrenamiento olfatorio más comúnmente estudiado involucra cuatro olores, uno de cada una de las siguientes categorías: frutado, floral, resinoso y especiado⁽¹⁸⁾.

En la investigación se encontraron los siguientes resultados importantes: a. La EOM resultó en el incremento significativo del olfato a partir de las 4

semanas de iniciado el mismo y dependiente del tiempo de aplicación con una recuperación de 4 puntos en la escala olfatoria a las 8 semanas en la muestra estudiada, y b. La tasa de recuperación a normosmia fue del 30.7% a los dos meses.

La EOM tendría efectos beneficiosos en relación al umbral del olor, la discriminación e identificación de acuerdo a cada uno de los resultados encontrados.

En el presente estudio se encontró que la EOM conduce a una mejoría olfativa, la cual se evidenció por una mayor puntuación en la evaluación del umbral de detección y de la identificación respecto a los resultados obtenidos de los pacientes al realizar test de control comparado con los efectuados al inicio del entrenamiento.

La mayor puntuación de identificación y discriminación después de la EOM estaría relacionada a nivel del sistema olfativo central o por cambios en el procesamiento cognitivo de la información olfativa en el aprendizaje explícito de la función olfatoria. Esto se debería a su relación con las pruebas de cognición, y se sabe que la identificación se ve afectada en casos de disfunción olfativa central ⁽¹⁹⁾.

La fisiopatología de la disfunción olfatoria por coronavirus puede explicarse por el daño a nivel del neuroepitelio olfatorio ⁽⁹⁾, en sus diferentes hipótesis ⁽²⁰⁾.

Se evaluaron algunos factores que afectarían la función olfativa en la enfermedad por COVID19, como la puntuación inicial, la duración de la enfermedad, el sexo y la edad. La puntuación inicial fue un factor que permitió determinar si la función olfatoria estaba afectada por la enfermedad asociada a COVID-19, y luego esta asociación fue confirmada mediante serología para anticuerpos ⁽²¹⁾.

El porcentaje de recuperación de la función olfatoria no varió en relación al sexo y edad.

Existen limitaciones en este estudio, como el pequeño tamaño de muestra. Se debe tener en cuenta que un solo médico hizo un seguimiento de todos los pacientes desde el diagnóstico hasta el tratamiento durante el período de estudio, y también analizó todos los datos. No se trató de un estudio controlado aleatorio y los pacientes decidieron si querían o no participar del EOM. Tampoco existió un grupo control para obtener resultados más válidos.

El presente trabajo, abre la puerta para futuros estudios relacionados a esta enfermedad, así como también permitir evaluar a pacientes con disfunción olfatoria de otros orígenes (Ej: rinosinusitis, tumores, congénitas o postraumático).

Conclusión

La rehabilitación/entrenamiento/estimulación del olfato a través de la estimulación olfativa multisensorial (EOM) mejoró la alteración del olfato por COVID-19. Es un aprendizaje multimodal promotor para el tratamiento de la disfunción olfativa de causa post viral. Los resultados de esta intervención pre-post con un sólo grupo sugieren que puede ser un tratamiento eficaz para la disfunción olfativa. Se necesitan estudios adicionales de alta calidad para definir las indicaciones, los resultados y la duración de la terapia para esta nueva terapia.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Agradecimientos:

www.aroast.com.ar

Red Olfato Argentina

Dra. María Jimena Ricatti, Médica y Doctora en Neurociencia de la Universidad de Buenos Aires; Investigadora del Departamento de Neurociencias, Biomedicina y Ciencias del Movimiento, Universidad de Verona, Italia; Directora de Sensorytrip, Italia

Bibliografía

1. Small D, Gerber J, Mask Y, Hummel T. Differential neural responses evoked by orthonasal versus retronasal odorant perception in humans. *Neuron*. 2005 Aug 18;47(4):593-605
2. Fuentes A, Fresno M, Santander H, Valenzuela S, Gutierrez M, Miralles R. Sensopercepción olfatoria: una revisión. *Olfactory sensory perception*. *Rev. méd. Chile Santiago mar*. 2011; 139 (3).
3. Considera D, Doty R, Settle R, Moore G, Chaman P, Mester A, et al. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Cirugía de cuello de cabeza de otorrinolaringol de arco*. 1991; 117 (5): 519-28.
4. Spence C. Just how much of what we taste derives from the sense of smell? *Flavour* 2015; 5(4): 30
5. Chacon Martínez J, Morales Puebla J, Jimenez Antolin J. Patología de la olfacción. *Olfatometría. Manejo de los problemas olfativos*. En: *Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cervico-Facial SEORL-PCF, Libro Virtual de formación en Otorrinolaringología*, 2015, Cap. 61.
6. Toledano Muñoz A, González E, Herráiz Puchol C, Plaza Mayor G, Mate Bayón MA, Aparicio Fernández JM, et al. Alteraciones del olfato en la consulta ORL general [Olfaction disturbances in general ORL practice]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002; 53 (9): 653-7.

7. Yan C, Faraji F, Prajapati D, Boone C, DeConde A. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2020; 10(7): 806-813
8. Gros J. Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaring. Esp.* 2020; 71(6): 379–385.
9. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope.* 2009; 119 (3): 496-9.
10. Etchepareborda M, Abad-Mas L, Pina J. Estimulación multisensorial. *REV NEUROL* 2003; 36(1): 122-128
11. Mennella J, Jagnow C, Beauchamp G. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001;107 (6): 88
12. Porter R, Winberg J. Unique salience of maternal breast odors for newborn infants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1999; 23 (3): 439-449.
13. Hym C, Forma V, Anderson D, Provasi J, Granjon L, et al. Newborn crawling and rooting in response to maternal breast odor. 2020. *Developmental Science, Wiley*, 2020
14. Carrillo V, Carrillo A, Astorga V, Hormachea F. Diagnóstico en la patología del olfato: Revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2017; 77 (3): 351-360.
15. Damm M, Pikart L, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2013. Apr;124(4):826-31.
16. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112 (11): 2076-80.
17. Pekala K, Chandra R, Turner J. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016; 6 (3): 299-307.
18. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145(9):846–853.
19. Lyu Z, Zheng S, Zhang X, Mai Y, Pan J, Hummel T, et al. Olfactory impairment as an early marker of Parkinson's disease in REM sleep behaviour disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020. 2020; 3:53-61
20. Cooper K, Brann D, Farruggia M, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron.* 2020; 107(2):219-233.
21. Nakano Y, Kurano M, Morita Y, Shimura T, Yokoyama R, Qian C, et al. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. 2020. *Sci Rep.*, 11(1):2776.